

INHIBITOR OF HYALURONIDASE

Patent Number: JP7138180
Publication date: 1995-05-30
Inventor(s): NANBA TSUNEO; others: 03
Applicant(s): MIKIMOTO PHARMACEUT CO LTD; others: 01
Requested Patent: ☐ JP7138180
Application Number: JP19930283728 19931112
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K35/78; A61K7/00; A61K7/48
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PURPOSE: To obtain an inhibitor of hyaluronidases, containing an extract of a plant such as *Azadirachta indica* or *Cymbopogon nardus* and having suppressing actions on the activities of hyaluronidase.
CONSTITUTION: This inhibitor of hyaluronidases contains an extract separated from at least one selected from the group consisting of *Azadirachta indica*, *Cymbopogon nardus*, *Murraya koenigii*, *Sphaeranthus indicus*, *Ocimum sanctum*, *Tinospora cordifolia* and *Phyllanthus nuriri* with a solvent. The extraction is carried out by using water or a hydrophilic organic solvent such as ethanol or a mixed solvent thereof and the resultant extract, as necessary, is freeze-dried to afford powder. The plant body is used as a medicine over a long term of years and the safety thereof is guaranteed. The inhibitor can be applied as a cosmetic capable of retaining the lubricity and softness of the skin and inhibiting the activities of the hyaluronidases decomposing hyaluronic acid capable of preventing aging and preventing fine wrinkles and dryness of the skin from occurring.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

End of Result Set

☐ Generate Collection

L13: Entry 1 of 1

File: DWPI

May 30, 1995

DERWENT-ACC-NO: 1995-228634

DERWENT-WEEK: 199530

COPYRIGHT 2003 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Hyaluronidase inhibitor for medicinal cosmetics - comprises extract from plant e.g. Azadirachta indica or Cymbopogon nardus

PATENT-ASSIGNEE: MIKIMOTO SEIYAKU KK (MIKIN), NANBA T (NANBI)

PRIORITY-DATA: 1993JP-0283728 (November 12, 1993)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
JP 07138180 A	May 30, 1995		007	A61K035/78

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DATE	APPL-NO	DESCRIPTOR
JP 07138180A	November 12, 1993	1993JP-0283728	

INT-CL (IPC): A61 K 7/48; A61 K 35/78

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 07138180A

BASIC-ABSTRACT:

Hyaluronidase inhibitor comprises an extract from at least one plant selected from Azadirachta indica, Cymbopogon nardus, Sphaeranthus indicus, Ocimum sanctum, Tinospora cordifolia, Murraya koenigii and Phyllanthus nuriri.

USE/ADVANTAGE - The extract is used for medicinal cosmetics contg. hyaluronic acid, which retains skin moisture, in order to prevent the decomposition of hyaluronic acid by the enzyme. The extract has low toxicity.

The extract is obtd. by extracting the plant with a water-miscible organic solvent e.g. ethanol. The extract is opt. dried by freeze-drying.

Additives. e.g. squalene, bees wax, cetyl alcohol, glycerine, 1,3-butylene glycol are mixed with the extract for use as cosmetics. A compsn. for a skin lotion comprises the extract powder (0.5 wt.%), olive ol (0.5 wt.%), polyoxyethylene (20E.O.) sorbitan monostearate (2 wt.%), polyoxyethylene (20E.O.), ester of hardened castor oil (2 wt.%), ethanol (10 wt.%), 1.0% aq. hyaluronic acid soln. (5 wt.%) and purified water (80 wt.%).

In an example, dried bark of Azadirachta indica (10g) was immersed in EtOH (300ml) for 5 days to give an extract, which was freeze-dried to give extract powder. The hyaluronidase inhibition activity was assayed by the decrease in the viscosity of aq. Na hyaluronate. A mixt. of 0.4% sodium hyaluronate soln. (6g), 0.1 wt.% soln. dried extract (1 ml) and 0.01% hyaluronidase from bovine testes (1 ml), all buttered with 0.1M phosphate at pH 6, was incubated at 37 deg.C and the viscosity of the soln. was constantly measured. The viscosity index (the viscosity measured on minute after mixing = 100) after 40 min. was 93.3, showing that most of the hyaluronate added had been retained. When the extract soln. was replaced with water, the index was 19.5.

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 07138180A

EQUIVALENT-ABSTRACTS :

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

DERWENT-CLASS: B04 D21

CPI-CODES: B04-A10; B04-B01C1; B04-C02E; B04-C03C; B10-E04C; B10-E04D; B10-J02;
B14-D07B; B14-R01; D08-B11;

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-138180

(43) 公開日 平成7年(1995)5月30日

(51) Int.Cl.⁶

A 6 1 K 35/78

識別記号

A E D C

庁内整理番号

8217-4C

T 8217-4C

K 8217-4C

L 8217-4C

Q 8217-4C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 7 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平5-283728

(22) 出願日

平成5年(1993)11月12日

(71) 出願人 000166959

御木本製菓株式会社

三重県伊勢市黒瀬町1425番地

(71) 出願人 591168323

難波 恒雄

富山県富山市五福末広町2556-4 1-104

(72) 発明者 難波 恒雄

富山県富山市五福末広町2556-4 1-104

(74) 代理人 弁理士 藤本 博光 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒアルロニダーゼ阻害剤

(57) 【要約】

【構成】 インドセンダン、コウスイガヤ、ムラヤ コエニギイ、スファランサス インディクス、カミメボウキ、イボナシツツラフジ、フィランサス ヌリリよりなる群から選んだ少なくとも一種の溶媒抽出物を含むヒアルロニダーゼ阻害剤。

【効果】 長年にわたり、医薬として使用されてきて、人体に対して安全性が保証されている。ヒアルロニダーゼの活性を阻害し、ヒアルロン酸の活性を保ち、これを含む化粧料を施用すると肌のつややはりを保つ。

File
Copy

【特許請求の範囲】

【請求項1】 インドセンダン、コウスイガヤ、ムラヤ
コエニギイ、スファランサス インディクス、カミメ
ボウキ、イボナシツヅラフジ、フィランサスメリリより
なる群から選んだ少なくとも一種の溶媒抽出物を含むヒ
アルロニダーゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、他の目的の医薬品など
として多年内用され、安全性が保証された植物の抽出物
を用いて、皮膚の潤滑性、柔軟性を保ち、老化を防ぐヒ
アルロン酸を分解するヒアルロニダーゼの活性を抑制し
て、皮膚の小ジワやかさつきを防ぐヒアルロニダーゼ阻
害剤に関する。

【0002】

【従来の技術】インドセンダン (*Azadirachta indica*)
はセンダン科の植物で、インド、スリランカ、ミャンマ
ーの温帯各地に分布する。この樹皮は熱、嘔吐、渴きな
どに用いられる。

【0003】コウスイガヤ (*Cymbopogon nardus*) は単
子葉植物綱、イネ目、イネ科、オガルカヤ属の植物で蚊
の防虫剤、香料、石鹸の原料とされ南アフリカでは駆虫
剤、風邪の治療薬、解熱剤に使われている。

【0004】スファランサス インディクス (*Sphaeran
thus indicus*) はキク科の植物でインド、スリランカ、
マレーシア、アフリカ、中国の低地の水田地帯の湿った
ところによく見られる植物で根と種子は駆虫薬として、
樹皮は痔の治療薬として、全草は魚の毒消しとして利用
される。

【0005】カミメボウキ (*Ocimum sanctum*) はシソ科
の植物でインド、スリランカでよく見られる植物でヒン
ズー (Hindu) では重要な植物の一種で、葉はマラリ
ヤ、赤痢、消化不良などに、根は気つけ薬等に利用され
ている。

【0006】イボナシツヅラフジ (*Tinospora cordifol
ia*) はツヅラフジ科の植物でつる性多年性植物で、利
尿、緩下、マラリヤ等に用いられてきた。

【0007】ムラヤ コエニギイ (*Murraya koenigii*)
は双子葉植物綱、離弁花亜綱、ふうろそう目、ミカン科
の植物でインドやスリランカに分布し、乾燥した低地に
普遍的に見られる。薬用としては便秘、腹痛、下痢等
に用いられてきた。

【0008】フィランサス メリリ (*Phyllanthus nuri
ri*) は双子葉植物綱、離弁花亜綱、トウダイグサ科の植
物で熱帯地方に広く分布し、スリランカでは荒地や耕
地に雑草として分布する。スリランカでは下痢、黄疸、
淋病等に利用されている。

【0009】一方、ヒアルロニダーゼは、生体中に広く
分布し、皮膚にも存在する酵素で、その名の通りヒアル
ロン酸を分解する。ヒアルロン酸は β -D-N-アセチ

ルグルコサミンと β -D-グルクロン酸が交互に結合し
た直鎖状の高分子多糖で、コンドロイチン硫酸などとも
に哺乳動物の結合組織に広く存在するグリコサミノグル
カン的一种である。結合組織内でのヒアルロン酸の機能
として、細胞間隙に水を保持し、また組織内にジェリー
状のマトリックスを形成して細胞を保持したり、皮膚の
潤滑性と柔軟性を保ち、外力(機械的障害)および細菌
感染を防止していると考えられている。皮膚のヒアルロ
ン酸は齢をとるにつれて減少し、その結果小ジワやかさ
つきなどの老化をもたらすといわれている。

【0010】従って、これを分解するヒアルロニダーゼ
の活性を抑制することは、製剤に使用されているヒアル
ロン酸の安定性や、皮膚に塗布した後の製剤のヒアルロ
ン酸及び皮膚に存在していたヒアルロン酸の安定に寄与
すると考えられる。また、ヒアルロニダーゼは炎症酵素
としても知られ、活性抑制することは炎症を抑え、ま
た、アレルギーにも抑制的に働くことが知られている。

【0011】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、天然
物で人体に安全であることが分かっており、しかも強い
ヒアルロニダーゼ活性抑制作用のあるヒアルロニダーゼ
阻害剤を提供することにある。

【0012】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記の課
題を解決するため、すでに多年にわたって食用又は薬用
に供されるか、又は人体に施用されて、人体に対する安
全性が確認されている動植物をスクリーニングして調
べ、ヒアルロニダーゼ阻害剤として利用価値のあるもの
を検討した。その結果、前記の植物体が、長年医薬品と
して使用されて安全性が確認されており、しかもその溶
媒抽出物が非常にヒアルロニダーゼ活性阻害剤として有
効性を有することを見い出した。

【0013】すなわち、本発明はインドセンダン、コウ
スイガヤ、ムラヤ コエニギイ、スファランサス イン
ディクス、カミメボウキ、イボナシツヅラフジ、フィ
ランサス メリリよりなる群から選んだ少なくとも一種の
溶媒抽出物を含むヒアルロニダーゼ阻害剤である。

【0014】これらの植物体の利用方法としては、水或
いは親水性有機溶媒例えば、エタノール、メタノール、
アセトン等で抽出する。しかしながら、化粧品原料の抽
出であるから、水或いはエタノール或いはこれの混合溶
媒での抽出が好ましいのは当然である。また、場合によ
っては、グリセリン、1, 3ブチレングリコール、プロ
ピレングリコール等の多価アルコール又は多価アルコ
ールと水の混液も抽出に利用できる。またさらに凍結乾燥
して粉体として利用することも利用方法によっては有効
である。

【0015】この物質を他の化粧品原料例えばスクワラ
ン、ホホバ油等の液状油、ミツロウ、セチルアルコール
等の固体油、各種の活性剤、グリセリン、1, 3ブチレ

ングリコール等の保湿剤や各種薬剤等を添加してさまざまな剤形の化粧品を調製することができる。例えばローション、クリーム、乳液、パック等で目的に応じて利用形態を考えればよい。

【0016】

【実施例】以下に実際の利用方法である実施例を記載するが、本発明はこの実施例によって何ら限定されるものではない。本発明で使用した各植物体の溶媒抽出物の製造例を次に示す。

【0017】〔製造例1〕インドセンダンの樹皮（乾燥品）を10gにエタノール300mlを加えて時々攪拌しつつ5日間放置した。これを汙過後エバポレートし凍結乾燥した。

【0018】〔製造例2〕インドセンダンの樹皮（乾燥品）を10gに50%エタノール300mlを加えて時々攪拌しつつ5日間放置した。これを汉過後エバポレートし凍結乾燥した。

【0019】〔製造例3〕インドセンダンの樹皮（乾燥品）を10gに精製水300mlを加えて3時間加熱する。これを放冷した後、汉過後凍結乾燥した。

【0020】〔製造例4〕コウスイガヤの根茎（乾燥品）を10gに50%エタノール300mlを加えて時々攪拌しつつ5日間放置した。これを汉過後エバポレートし、凍結乾燥した。

【0021】〔製造例5〕コウスイガヤの根茎（乾燥品）を10gに精製水300mlを加えて3時間加熱する。これを放冷した後、汉過後凍結乾燥した。

【0022】〔製造例6〕ムラヤ コエニギイ (Murraya koenigii) の基枝（乾燥品）を10gに精製水300*

〔実施例1〕ローションの調製

オリーブ油	
製造例1の抽出物	
ボリキエリン(20E.O.)ソルビタンステアレート	
ボリキエリン(60E.O.)硬化ヒマシ油	
エタノール	
1.0%ヒアルロン酸ナトリウム水溶液	
精製水	

(重量%)

0.5
0.5
2.0
2.0
10.0
5.0
80.0

【0031】

〔実施例2〕クリームの調製

A スクワラン	
オリーブ油	
ミンク油	
ホホバ油	
ミツロウ	
セトステアリアルアルコール	
グリセリンモノステアレート	
ソルビタンモノステアレート	
製造例2の抽出物	
B 精製水	
ボリキエリン(20E.O.)ソルビタンステアレート	

(重量%)

20.0
2.0
1.0
5.0
5.0
2.0
1.0
2.0
1.0
47.9
2.0

* mlを加えて3時間加熱する。これを放冷した後、汉過後凍結乾燥した。

【0023】〔製造例7〕スファランサス インディクス (Sphaeranthus indicus) の全草（乾燥品）を10gに精製水300mlを加えて3時間加熱する。これを放冷した後、汉過後凍結乾燥した。

【0024】〔製造例8〕カミメボウキの基枝（乾燥品）を10gに50%エタノール300mlを加えて時々攪拌しつつ5日間放置した。これを汉過後エバポレートし、凍結乾燥した。

【0025】〔製造例9〕カミメボウキの基枝（乾燥品）を10gに精製水300mlを加えて3時間加熱する。これを放冷した後、汉過後凍結乾燥した。

【0026】〔製造例10〕イボナシツヅラフジの茎（乾燥品）を10gに50%エタノール300mlを加えて時々攪拌しつつ5日間放置した。これを汉過後エバポレートし、凍結乾燥した。

【0027】〔製造例11〕イボナシツヅラフジの茎（乾燥品）を10gに精製水300mlを加えて3時間加熱する。これを放冷した後、汉過後凍結乾燥した。

【0028】〔製造例12〕フィランサス ヌリリ (Phyllanthus nuriri) の全草（乾燥品）10gに50%エタノール300mlを加えて時々攪拌しつつ5日間放置した。これを汉過後エバポレートし、凍結乾燥した。

【0029】〔製造例13〕フィランサス ヌリリ (Phyllanthus nuriri) の全草（乾燥品）を10gに精製水300mlを加えて3時間加熱する。これを放冷した後、汉過後凍結乾燥した。

【0030】

5
 60E.O.)硬化ヒマシ油
 グリセリン
 1.0%ヒアルロン酸ナトリウム水溶液
 パラオキシ安息香酸メチル

6
 1.0
 5.0
 5.0
 0.1

AとBをそれぞれ計量し、70℃まで加温し、BにAを
 攪拌しつつ徐々に加えたのち、ゆっくり攪拌しつつ30
 ℃まで冷却した。

【0032】〔実施例3〕実施例3は、実施例1の製造
 例1の抽出物を製造例3の抽出物に変え作成したローシ
 ヨン。

【0033】〔実施例4〕実施例4は、実施例2の製造
 例2の抽出物を製造例4の抽出物に変え作成したクリー
 ム。

【0034】〔実施例5〕実施例5は、実施例1の製造
 例1の抽出物を製造例5の抽出物に変え作成したローシ
 ヨン。

【0035】〔実施例6〕実施例6は、実施例2の製造
 例2の抽出物を製造例6の抽出物に変え作成したクリー
 ム。

【0036】〔実施例7〕実施例7は、実施例1の製造
 例1の抽出物を製造例7の抽出物に変え作成したローシ
 ヨン。

【0037】〔実施例8〕実施例8は、実施例2の製造
 例2の抽出物を製造例8の抽出物に変え作成したクリー
 ム。

【0038】〔実施例9〕実施例9は、実施例1の製造
 例1の抽出物を製造例9の抽出物に変え作成したローシ
 ヨン。

【0039】〔実施例10〕実施例10は、実施例2の
 製造例2の抽出物を製造例10の抽出物に変え作成した
 クリーム。

【0040】〔実施例11〕実施例11は、実施例1の*

*製造例1の抽出物を製造例11の抽出物に変え作成した
 ローション。

【0041】〔実施例12〕実施例12は、実施例2の
 製造例2の抽出物を製造例12の抽出物に変え作成した
 クリーム。

10 【0042】〔実施例13〕実施例13は、実施例1の
 製造例1の抽出物を製造例13の抽出物に変え作成した
 ローション。

【0043】〔ヒアルロニダーゼ活性抑制試験〕
 (試験方法) 0.4%ヒアルロン酸ナトリウム0.1M
 (pH6.0)リン酸緩衝溶液を6gはかりとり、37
 ℃の恒温水槽で5分間放置後、前記製造例(凍結乾燥
 品)の0.1wt/v%水溶液(溶解しにくい場合はエタ
 ノールを加えて溶解したのち精製水を加えて、エバポレ
 ートし、エタノールを除去したのち、0.1wt/v%に
 なるように調製した)1.0mlを加え攪拌し、0.0
 1%ヒアルロニダーゼ(シグマ社製牛睾丸製、タイプ1
 -S)0.1M(pH6.0)リン酸緩衝溶液を1ml
 加えて直ちに攪拌し、6mlを37℃の恒温水槽に入れ
 たオストワルド粘度計に入れた。これを5分後、10分
 後、20分後、40分後に粘度を測定した。対照とし
 て、上記試料液のかわりに純水を加え同様に測定した。
 この試験では試料の終濃度は0.0125%となる。1
 分後の粘度を100として、結果を指数で表1～表10
 に示す。

20 【0044】
 【表1】

検 体	5分後	10分後	20分後	40分後
対 照	62.5	44.6	29.6	19.6
製造例 1	97.8	96.4	95.2	93.3

【0045】

※ ※【表2】

検 体	5分後	10分後	20分後	40分後
対 照	76.1	59.3	41.8	27.2
製造例 2	93.2	89.0	83.4	76.6
製造例 12	99.3	99.0	98.6	98.6

【0046】

★ ★【表3】

検 体	5分後	10分後	20分後	40分後
対 照	80.0	64.8	47.3	31.6
製造例 1	99.6	99.5	99.7	99.5

【0047】

* * 【表4】

検 体	5分後	10分後	20分後	40分後
対 照	66.3	47.6	31.4	20.2
製造例 4	98.4	98.2	98.2	97.6

【0048】

※ ※ 【表5】

検 体	5分後	10分後	20分後	40分後
対 照	69.1	50.0	32.3	20.8
製造例 5	98.4	98.6	98.9	98.6
製造例 6	98.7	98.4	97.9	97.5
製造例 9	99.5	98.9	99.2	98.5

【0049】

★ ★ 【表6】

検 体	5分後	10分後	20分後	40分後
対 照	69.8	53.2	36.2	24.0
製造例 7	98.9	98.5	98.0	96.9

【0050】

☆30☆ 【表7】

検 体	5分後	10分後	20分後	40分後
対 照	75.4	58.6	41.2	26.8
製造例 8	99.8	98.9	98.8	98.5

【0051】

◆ ◆ 【表8】

検 体	5分後	10分後	20分後	40分後
対 照	66.2	48.4	31.5	20.2
製造例 10	98.9	98.6	98.0	97.2

【0052】

* * 【表9】

検 体	5分後	10分後	20分後	40分後
対 照	68.7	50.0	33.6	21.9
製造例 11	99.2	98.7	98.3	97.4

【0053】

* * 【表10】

検 体	5分後	10分後	20分後	40分後
対 照	75.2	60.5	44.9	32.1
製造例13	99.4	99.2	98.9	98.4

【0054】〔使用テスト〕女性35名にパネルとなつてもらい、1班5名の7班に分け、5名ずつの顔を左右に分け、一方に実施例のローションとクリームをセットにして毎日、1回以上施用してもらい、他方には実施例1、2の製造例1、2の抽出物を水にかえたものを比較例1、2のローションとクリームにして、毎日1回以上施用してもらい、3月後、下記の判定基準により、肌のつや、肌のはりについて評点をつけてもらった。その合計値を評価値とした。実験No. は次の表11の通りの組合わせとした。判定基準は次の通りである。肌のつや、肌のはりについての官能評価値を表12に示す。

実施例の方が非常によい 3
 実施例の方がかなりよい 2
 実施例の方がややよい 1
 差がない 0
 比較例の方がややよい -1
 比較例の方がかなりよい -2
 比較例の方が非常によい -3

【0055】

【表11】

実験No.	使 っ た 試 料
1	実施例1、2 比較例1、2
2	実施例3、4 比較例1、2
3	実施例5、6 比較例1、2
4	実施例7、8 比較例1、2
5	実施例9、10 比較例1、2
6	実施例11、12 比較例1、2
7	実施例13、2 比較例1、2

※【0056】

【表12】

	肌のつや	肌のはり
実験No. 1	10	10
実験No. 2	10	9
実験No. 3	10	10
実験No. 4	11	9
実験No. 5	11	10
実験No. 6	10	9
実験No. 7	11	10

【0057】

【発明の効果】本発明の植物体は古くから医薬品として人体に適用されて、安全性が確認されている。その溶媒抽出物は優れたヒアルロニダーゼ阻害作用が認められ、これを配合した化粧料と施用すると、肌のつややはりを保持する効果が大きい。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁶A61K 35/78
7/00識別記号 庁内整理番号
ADA U 8217-4C
K
W

F I

技術表示箇所

※

7/48

(72)発明者 服部 征雄
富山県富山市五福末広町2556-4 2-
203

(72)発明者 下村 健次
三重県伊勢市船江3-16-32
(72)発明者 中村 雅美
三重県鳥羽市池上町6-32